



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Icterícia Neonatal: Um Caso Clínico

Angélica Maria Machado Ferreira

JULHO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Icterícia Neonatal: Um Caso Clínico

Angélica Maria Machado Ferreira

Orientado por:

Dr.ª Margarida Abrantes

JULHO'2018

RESUMO

Introdução: A icterícia neonatal é a coloração amarela dos tecidos dos recém-nascidos, causada pela deposição de bilirrubina em excesso. É o sinal clínico mais comum em Neonatologia e a maioria dos casos é devida a causas fisiológicas. Quando é patológica pode constituir um importante desafio diagnóstico. O excesso de produção de bilirrubina, a diminuição da sua *clearance*, ou o aumento da circulação entero-hepática são etiologias a considerar na presença de hiperbilirrubinémia neonatal, embora em muitos casos não se chega a um diagnóstico.

Caso Clínico: Recém-nascido do sexo masculino, com icterícia detectada às 29 horas de vida, inicia fototerapia por bilirrubina total transcutânea de 14mg/dL. Os níveis de bilirrubina mantiveram-se persistentemente elevados, tendo apresentado um valor máximo de 20,47mg/dL ao 5º dia de vida, motivando o internamento do recém-nascido na Unidade de Neonatologia do Hospital de Santa Maria. Dos exames complementares efectuados salienta-se o estudo do metabolismo das bilirrubinas, que confirmou a elevação da bilirrubina não conjugada, sugestiva de alteração hepática na conjugação da bilirrubina. Prosseguiu-se para o estudo genético do gene UGT1A1, tendo-se identificado heterozigotia para o polimorfismo c.-3275T>G e para a duplicação dinucleotídica (TA) na região promotora do gene UGT1A1, associada à Síndrome de Gilbert. O recém-nascido manteve-se clinicamente estável durante o internamento e anictérico desde a alta (aos 18 dias de vida), quando apresentava um valor de bilirrubina total transcutânea de 7,6mg/dL.

Conclusão: A descoberta da causa exacta de hiperbilirrubinémia neonatal permite assegurar uma melhor intervenção médica. Apesar da Síndrome de Gilbert ser uma das doenças metabólicas congénitas mais frequentes, existem poucos casos descritos na literatura com diagnóstico neonatal por sequenciação genética. É uma síndrome hereditária benigna, de evolução favorável, que não necessita de tratamento a longo prazo.

Palavras-chave: icterícia neonatal, hiperbilirrubinémia não conjugada, Síndrome de Gilbert

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Este trabalho foi redigido de acordo com as normas do antigo acordo ortográfico.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal jaundice is the yellow coloration of the newborn tissues from the deposition of excess bilirubin. It is the most common clinical sign in Neonatology and most cases are due to physiological causes. However, there are also pathological causes that can be a diagnostic challenge. Excess bilirubin production, changes in bilirubin clearance, and increased enterohepatic circulation are etiologies to be considered in the presence of neonatal hyperbilirubinemia, although in many cases a diagnosis is not reached.

Case Report: Male newborn, with jaundice detected 29 hours after birth, initiates phototherapy due to total transcutaneous bilirubin of 14mg/dL. Bilirubin levels remained persistently elevated, with a maximum of 20.47mg/dL at 5th day of life, which led to his admission to the Neonatology Unit of the Santa Maria Hospital. Laboratory tests confirmed the elevation of unconjugated bilirubin, which was suggestive of a hepatic defect in the conjugation of bilirubin. We then proceeded with the genetic study of UGT1A1 gene, which was positive for heterozygosity of both c.-3275T>G polymorphism and dinucleotide insertion (TA) in the promoter region of the UGT1A1 gene, related to Gilbert Syndrome. The newborn remained clinically stable during hospital stay and became anicteric at 18 days old (day of discharge), with a total transcutaneous bilirubin value of 7.6mg/dL.

Conclusion: Finding the exact cause of the neonatal hyperbilirubinemia helps ensuring a better medical intervention. Although Gilbert Syndrome is one of the most frequent congenital metabolic diseases, there are few cases described in the literature with neonatal diagnosis by genetic sequencing. This condition has a good prognosis and does not require specific treatment throughout life.

Key words: neonatal jaundice, unconjugated hyperbilirubinemia, Gilbert Syndrome

ÍNDICE

LISTA DE ACRÓNIMOS	6
INTRODUÇÃO.....	7
OBJECTIVOS	7
ICTERÍCIA E METABOLISMO DA BILIRRUBINA	7
ICTERÍCIA NO RECÉM-NASCIDO	8
CASO CLÍNICO	11
DISCUSSÃO.....	13
DIAGNÓSTICO	13
SÍNDROME DE GILBERT	15
TRATAMENTO	17
EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO	18
CONCLUSÃO.....	19
AGRADECIMENTOS	19
BIBLIOGRAFIA	20
ANEXOS	22
Figura 1 – Produção de bilirrubina através da degradação do grupo heme	22
Figura 2 – Estrutura do complexo genético humano UGT1	22
Figura 3 – Sequência nucleotídica da região promotora do gene UGT1A1	23
Figura 4 – Sumário gráfico das síndromes hereditárias de HBNC.....	23
Gráfico 1 – Evolução dos valores de BT do RN.....	24
Gráfico 2 – Critérios para fototerapia (IG \geq 35 semanas)	24
Gráfico 3 – Normograma para definição do risco em RN.....	25
Tabela 1 – Factores de risco de hiperbilirrubinémia grave.....	25

LISTA DE ACRÓNIMOS

BC - Bilirrubina conjugada
BD – Bilirrubina directa
BNC – Bilirrubina não conjugada
BT – Bilirrubina total
BTS – Bilirrubina total sérica
BTtc – Bilirrubina total transcutânea
CN – Síndrome de Crigler-Najjar
EAB - Encefalopatia aguda induzida pela bilirrubina
EMB - Estudo do metabolismo das bilirrubinas
EO – Exame objetivo
G6PD – Glicose 6-fosfato desidrogenase
HBNC – Hiperbilirrubinémia não conjugada
HSM – Hospital de Santa Maria
IG – Idade gestacional
LA – Leite artificial
LDH – Desidrogenase láctica
LM - Leite materno
REBA – Rotura espontânea de bolsa amniótica
RN – Recém-nascido(s)
SG – Síndrome de Gilbert
UCIN – Unidade de cuidados intensivos neonatais
UDP-GT – Uridina difosfato glucuronosil transferase
UGT1 – Uridina difosfato glucuronosil transferase 1
UGT1A1 – Uridina difosfato glucuronosil transferase 1A1

INTRODUÇÃO

OBJECTIVOS

Este trabalho descreve o caso clínico de um recém-nascido (RN) do sexo masculino com o diagnóstico de icterícia às 29 horas de vida, refractária à fototerapia, motivando o internamento na UCIN (Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais) para esclarecimento da sua etiologia. Perante a suspeita de icterícia patológica realizaram-se os exames complementares adequados para definir a causa subjacente. Através de testes genéticos diagnosticou-se a Síndrome de Gilbert (SG). Como esta doença hereditária é geralmente identificada na puberdade ou na idade adulta, existem poucos casos diagnosticados por sequenciação genética no período neonatal.

Pretende-se com este trabalho fazer uma breve revisão teórica sobre o tema, seguida da descrição do caso clínico, terminando numa discussão acerca da atitude diagnóstica, terapêutica e da evolução deste caso em particular.

ICTERÍCIA E METABOLISMO DA BILIRRUBINA

A icterícia é a coloração amarela dos tecidos, causada pela deposição de bilirrubina, ocorrendo na presença de hiperbilirrubinémia sérica.^[1, 2]

A bilirrubina é o produto final da degradação do grupo heme (**Figura 1**).^[3] Cerca de 70-80% da bilirrubina produzida diariamente provém da degradação da hemoglobina dos glóbulos vermelhos senescentes.^[1] A sua formação ocorre principalmente no baço e no fígado.^[3, 4] A primeira reacção, catalisada pela enzima heme oxigenase, quebra a ponte α do grupo da porfírina e abre o anel do grupo heme.^[1, 3, 4] Os produtos finais desta reacção são: biliverdina, monóxido de carbono e ferro.^[1, 3] A segunda reacção, catalisada pela enzima biliverdina redutase, reduz a ponte central de metileno da biliverdina, convertendo-a em bilirrubina.^[1, 3, 4] A bilirrubina formada é insolúvel em água.^[1, 4, 5] De forma a ser transportada no sangue até ao fígado, a bilirrubina é solubilizada através da ligação reversível e não-covalente à albumina.^[1, 3-5] No fígado, a bilirrubina dissocia-se da albumina e é captada e internalizada pelos hepatócitos através de proteínas de membrana - *membrane-associated organic anion transport proteins* (OATPS).^[4, 5] No hepatócito, a bilirrubina liga-se a proteínas citoplasmáticas da superfamília glutathione-S-transferase.^[1, 5] Estas proteínas servem tanto para reduzir o efluxo de bilirrubina novamente para o plasma, como também para apresentar a bilirrubina para a reacção de conjugação.^[1, 5] Em seguida, a bilirrubina é solubilizada pela conjugação com ácido glucurónico, formando monoglucoronido e diglucoronido de bilirrubina (formas de bilirrubina hidrossolúveis).^[1, 3-5] Esta reacção de conjugação é catalisada pela uridina difosfato glucuronosil transferase (UDP-GT).^[1, 3-5]

As UDP-GT são classificadas em famílias de genes. Aquelas que conjugam a bilirrubina são designadas de família UGT1 (**Figura 2**).^[1, 4, 5] Esta é expressa a partir de um único complexo genético através do uso de vários promotores alternativos.^[1, 4, 5] Este complexo genético contém múltiplos primeiros exões (específicos do substrato), designados A1, A2, etc., cada um com o seu próprio promotor, que codificam o local de ligação do substrato.^[4, 5] Além disso, existem quatro exões comuns (exões 2-5) que são comuns a todas as isoformas da UGT1.^[1, 4, 5] O exão A1 e os exões 2-5 formam o gene UGT1A1, localizado no cromossoma 2q37, e codificam a enzima UGT1A1, crítica para a conjugação da bilirrubina.^[5-7] Esta enzima constitui a principal via fisiológica do organismo para a *clearance* de bilirrubina, permitindo a excreção de bilirrubina para os canalículos biliares.^[5, 8, 9]

A bilirrubina conjugada (BC) excretada para a bÍlis é drenada para o duodeno e permanece inalterada ao longo do intestino delgado proximal, não sendo reabsorvida pela mucosa intestinal.^[1, 4, 5] Quando a BC alcança o íleon distal e o cólon, é hidrolisada pelas β -glucuronidases bacterianas em bilirrubina não conjugada (BNC), que pode regressar à circulação através da circulação entero-hepática.^[1, 3, 4] A BNC é reduzida pelas bactérias intestinais para formar urobilinogénios.^[1, 4] Cerca de 80-90% destes produtos são excretados nas fezes inalterados ou oxidados em urobilinas.^[1, 4] Os restantes 10-20% dos urobilinogénios são reabsorvidos passivamente, entram no sangue venoso portal, e são re-excretados pelo fígado.^[1, 4] Uma pequena fracção (geralmente <3mg/dL) escapa à captação hepática, sendo filtrada no glomérulo e excretada na urina.^[1, 3, 4]

A concentração normal de bilirrubina total sérica (BTS) é geralmente <1,2mg/dL. Até 20% da BTS pode ser BC.^[2]

ICTERÍCIA NO RECÉM-NASCIDO

A bilirrubina produzida pelo feto é removida pela placenta e eliminada pelo fígado materno.^[3, 4] Logo após o nascimento, o fígado do RN é imaturo, os níveis de UGT1A1 são baixos, as β -glucuronidases estão presentes em elevadas concentrações e a flora intestinal que converte bilirrubina em urobilinogénio também não está desenvolvida, persistindo uma circulação entero-hepática de BNC.^[3, 4, 10, 11] Adicionalmente, os RN apresentam níveis de hematócrito elevados e glóbulos vermelhos com menor semivida (70 a 90 dias).^[3, 4]

Desta forma, a maioria dos RN tem icterícia fisiológica por hiperbilirrubinémia não conjugada (HBNC) ligeira, com expressão clínica a partir de 5mg/dL de bilirrubina total (BT).^[2, 4] Esta é uma icterícia com progressão cefalo-caudal, que surge a partir do 2º dia de vida, com diminuição gradual em 2-3 dias até 1-2 semanas.^[2, 10, 13] Tem um pico entre o 3º e 5º dias ($BT \leq 15\text{mg/dL}$) num RN de termo

saudável.^[2, 10, 13] A icterícia neonatal é a causa mais comum de readmissão hospitalar após o nascimento e estima-se que afecte cerca de 2/3 dos RN, desenvolvendo-se em 60% dos RN de termo e em 80% dos prematuros.^[12-14] A prematuridade, devido à imaturidade mais acentuada da função hepática, pode resultar em níveis mais elevados de BNC, ou numa normalização mais lenta.^[10, 13, 14]

Nos RN exclusivamente alimentados com leite materno (LM), a icterícia fisiológica é mais frequente e pode persistir além da primeira semana.^[3, 14] Verifica-se um aumento rápido da BT no 4º dia, com normalização lenta (4 a 12 semanas).^[2, 13] Pode associar-se a perda ponderal $\geq 7\%$ nos primeiros dias de vida.^[2] A sua causa ainda não foi esclarecida mas considera-se que o LM contém inibidores da UGT1A1 ou substâncias que competem com a bilirrubina na sua ligação à enzima.^[10, 13, 15] No entanto, nem todos os RN amamentados desenvolvem icterícia, o que sugere uma etiologia multifactorial para a hiperbilirrubinémia neonatal.^[5, 16-18] A icterícia do LM é uma causa comum, benigna e autolimitada de HBNC no RN, sendo um diagnóstico de exclusão.^[10, 13]

A icterícia deve ser considerada patológica quando: ocorre nas primeiras 24 horas; tem um início tardio ($>1^{\text{a}}$ semana de vida); tem uma duração prolongada (RN termo: $>8-10$ dias); se associa a fezes acólicas, colúria, bilirrubinúria ou hiperbilirrubinémia conjugada; ocorre uma subida rápida de BT ($>5\text{mg/dL/dia}$ após 48h ou $>0,5\text{mg/dL/h}$); ou quando o RN ao exame objetivo (EO) apresenta prostração/irritabilidade, alteração do tónus, palidez ou hepatoesplenomegália.^[2, 13, 19]

No RN as causas patológicas de hiperbilirrubinémia podem ser divididas em três categorias: produção em excesso de bilirrubina; diminuição da *clearance* de bilirrubina; ou aumento da circulação entero-hepática.^[4, 17]

Uma das principais causas de HBNC no RN, por produção em excesso de bilirrubina, é a doença hemolítica isoimune, por incompatibilidade AB0.^[3, 4] Esta ocorre quando o tipo de sangue da mãe é 0 e o do RN é A ou B.^[13, 19] A icterícia pode surgir nas primeiras 24 horas, com subida rápida da BNC, associada a esferocitose e a reticulocitose.^[4] Um teste de Coombs directo positivo é considerado um factor de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinémia grave.^[13, 19] A incompatibilidade Rh é uma entidade mais nefasta, mas actualmente pouco comum, devido ao uso de imunoglobulina anti-D pré-natal.^[13]

As doenças hemolíticas hereditárias incluem a esferocitose, a anemia falciforme, a talassemia e os défices das enzimas eritrocitárias, como a piruvatoquinase ou a glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD).^[4, 13] Nestas patologias, devido à hemólise, ocorre um aumento da BNC e da desidrogenase láctica (LDH) e uma diminuição da haptoglobina. A contagem absoluta de reticulócitos, esfregaço de sangue periférico, eletroforese das hemoglobinas e estudos enzimáticos auxiliam o diagnóstico.

A presença de infecção, sequestro de sangue em áreas fechadas (cefalohematoma), ou de policitemia (diabetes materna), também podem contribuir para o aumento de produção de BNC.^[3, 4]

Relativamente à diminuição da clearance de bilirrubina, a conjugação de bilirrubina está comprometida em 3 doenças genéticas: síndrome de Crigler-Najjar (CN) tipos I e II e síndrome de Gilbert (SG).^[1, 3-5, 8] Os distúrbios da captação hepática raramente são descritos na literatura e a sua importância clínica ainda continua por esclarecer.^[1, 5, 8]

A síndrome de Lucey-Driscoll é uma doença familiar rara que causa uma HBNC grave desde os primeiros dias de vida, devido a um inibidor da UGT1A1 no soro materno.^[1, 4, 5] Pode cursar com *kernicterus* e morte do RN.^[5] À medida que este efeito inibidor desaparece os níveis de bilirrubina vão diminuindo gradualmente, sem recorrência da doença.

Dentro dos distúrbios metabólicos e endócrinos que cursam com HBNC encontram-se o hipotiroidismo congénito e a galactosémia (nesta a hiperbilirrubinémia conjugada pode co-existir).^[3, 4]

Pode ainda surgir icterícia por insuficiente aporte de LM ao RN (por má adaptação à mama ou por diminuição da produção de LM), que consequentemente leva a obstipação, conduzindo a um aumento da circulação entero-hepática e a um agravamento da hiperbilirrubinémia.^[2, 5, 10, 13] Alterações da motilidade intestinal causadas por obstrução funcional ou anatómica (estenose hipertrófica do piloro) também podem causar HBNC neonatal por aumento da circulação entero-hepática.^[4, 17, 20]

Um aumento rápido da BNC, ou níveis $>20\text{mg/dL}$, colocam o RN em risco de desenvolver encefalopatia aguda induzida pela bilirrubina (EAB) e *kernicterus* (encefalopatia crónica da bilirrubina), com lesões neurológicas permanentes.^[13, 14] A BNC, insolúvel em água, é capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica e depositar-se nos gânglios da base e outras áreas do cérebro, sendo neurotóxica.^[13, 15] Apesar de serem entidades raras (ocorrem em menos de 2% dos RN), as consequências variam desde défices neurológicos até à morte.^[4, 14] Os sinais iniciais da EAB são letargia, hipotonia e diminuição da sucção. Este estadio inicial é seguido por estupor, irritabilidade, hipertonia, arqueamento do pescoço e do tronco, choro estridente e febre.^[13, 14] Sem intervenção a doença pode evoluir com recusa alimentar, convulsões, apneia, e culminar na morte do RN.^[13, 15] Se os RN sobreviverem, as lesões do SNC são potencialmente irreversíveis, desenvolvendo-se *kernicterus*.^[13, 15] Este é caracterizado por coreoatetose, surdez neurossensorial, displasia dentária, e défices cognitivos.^[3, 10]

A hiperbilirrubinémia conjugada surge quando o valor de bilirrubina directa (BD) é $\geq 20\%$ da BT (quando BT $>5\text{mg/dL}$).^[2, 21] Pode dever-se a múltiplas causas, nomeadamente, causas infecciosas, colestase (intra/extra-hepática), atresia biliar, hipotiroidismo, doenças metabólicas (galactosémia), defeitos familiares de excreção de bilirrubina (Síndrome de Dubin-Johnson, Síndrome de Rotor), entre muitas outras patologias.^[3-5, 8, 10, 21]

CASO CLÍNICO

RN do sexo masculino, leucodérmico, sem antecedentes familiares relevantes, à excepção da irmã de 12 anos que nasceu prematura, com hiperbilirrubinémia e necessidade de fototerapia durante 2 dias. É o sexto filho de um casal com 40 anos (mãe) e 45 anos (pai), saudável, não consanguíneo. A mãe (0Rh⁺) com antecedentes de atopia, manteve hábitos tabágicos (1 maço/dia) durante a gestação.

A gestação foi vigiada com serologias negativas no 3º trimestre (excepto imunidade para toxoplasmose e rubéola). Na ecografia do 1º trimestre apresentava translucência da nuca aumentada. Devido a esta alteração e por idade materna superior a 35 anos fez amniocentese, sendo o cariótipo normal (46 XY).

O parto, às 40 semanas, foi distócico por paragem de progressão do trabalho de parto. A REBA ocorreu 18h antes do parto, sendo o líquido amniótico claro. O RN teve um Índice de Apgar 9/10, peso à nascença de 3875g, comprimento de 49,5cm e perímetro cefálico de 34cm.

O RN foi transferido para o puerpério com a mãe, sendo-lhe administrada a vacina contra o VHB. Por risco infeccioso fez rastreio séptico às 24 horas de vida, que foi negativo. Na observação destaca-se a presença de cefalohematoma. Às 29 horas de vida, o RN estava icterico. Por bilirrubina total transcutânea (BTtc) de 14,1mg/dL, iniciou fototerapia (**Gráfico 1**). Apresentava um valor de 19,1 mg/dL às 48 horas.

Realizou rastreios: auditivo (passou bilateralmente) e das cardiopatias críticas (sem alterações).

No terceiro dia de vida o valor de BTtc desceu para 9,8mg/dl, pelo que suspendeu a fototerapia, contudo recomeçou mais tarde por BT de 15,8mg/dL. O RN encontrava-se icterico, com boa vitalidade, corado e hidratado, com restante EO inocente, à excepção do cefalohematoma.

No quinto dia manteve icterícia generalizada ao EO, com peso de 3580g (perda ponderal de 7,6%). Fez avaliação analítica: grupo de sangue do RN (0 Rh⁻), com teste de Coombs directo negativo; BTS 20,47mg/dL; BD 0,62mg/dL; LDH 790U/L; Hematócrito 59,7%; Hemoglobina 20,3g/dL; Eritrócitos $5,93 \times 10^9$ /L; Reticulócitos 2.2%; Na⁺ 141mEq/L; PCR 0,250mg/dL. Manteve fototerapia e introduziu-se suplementação com leite artificial (LA).

O rastreio neonatal alargado não revelou alterações.

Ao sexto dia o RN pesava 3760g e o nível de BTtc desceu para 11,8 mg/dL, pelo que se suspendeu novamente a fototerapia. Repetiu-se a avaliação analítica: BTS 18,10mg/dL; Hematócrito 56,7%; Hemoglobina 19,8g/dL; Eritrócitos $5,71 \times 10^9$ /L; PCR 0,35mg/dL.

Apesar do *cut-off* ≥ 21 para iniciar fototerapia ao 6º dia (**Gráfico 2**), devido à rápida elevação dos valores de BT ($>0,5$ mg/dL/h), retomou fototerapia no próprio dia, que manteve por valores elevados de

bilirrubina, tendo feito um ciclo de 6 horas de fototerapia de alta radiância ao 8º dia de vida por BT de 19,02mg/dL. Esta desceu para 8,1mg/dL, tendo aumentado para 17,3mg/dL em D9, após suspensão da fototerapia.

Perante a suspeita de icterícia patológica e pela oscilação dos valores de bilirrubina com a suspensão da fototerapia (**Gráfico 1**), o RN foi transferido para a UCIN do Hospital de Santa Maria (HSM) para vigilância e investigação etiológica.

Nos primeiros dias de internamento manteve-se ictérico, sem fototerapia.

Repetiu avaliação laboratorial em D10: BTS 16,25mg/dL; BD 0,61mg/dL; LDH 416 U/L; GGT 151U/L; AST 28U/L; ALT 11U/L; FA 192U/L; Albumina 4,2g/dL; Proteínas totais 5,6g/dL; Hematócrito 54,8%; Hemoglobina 19,1g/dL; Eritrócitos $5,60 \times 10^9$ /L; Reticulócitos 0,6%; Leucócitos $11,75 \times 10^9$ /L; Neutrófilos 31,7%; Linfócitos 44,2%; Plaquetas 353×10^9 /L; PCR 0,120mg/dL. Morfologia eritrocitária normal.

Realizou ecografia abdominal (sem alterações), e pesquisa de CMV na urina (negativa).

Colheu sangue para o estudo do metabolismo das bilirrubinas (EMB) no Centro de Patogénese Molecular da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, onde avaliaram o perfil das diferentes formas de bilirrubina, tendo-se obtido os seguintes resultados: BTS 17,89mg/dL; BC 0,37mg/dL; BNC 97,6%; Formas conjugadas 2,4% (Monoglucoronido de bilirrubina 1,2%; Diglucoronido de bilirrubina 1,2%); Ácidos biliares totais séricos 31,7µmol/L.

Por sugestão dos colegas do laboratório da Faculdade de Farmácia, este estudo foi repetido, com os seguintes resultados: BTS 11,91mg/dL; BC 0,34mg/dL; BNC 95,7%; Formas conjugadas 4,4% (Monoglucoronido de bilirrubina 2,0%; Diglucoronido de bilirrubina 2,3%); Ácidos biliares totais séricos 19,6µmol/L.

Os resultados são sugestivos de alteração hepática na conjugação da bilirrubina, associada a elevação dos ácidos biliares, indicando a presença de colestase. Esta elevação não era tão importante na 2ª colheita.

Decidiu-se efectuar o estudo genético do gene UGT1A1, pelo Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, no Porto, tendo-se identificado heterozigotia para o polimorfismo c.-3275T>G e para a duplicação dinucleotídica (TA) na região promotora do gene UGT1A1, associada à SG (**Figura 3**).

Ao longo do internamento na UCIN os valores de bilirrubina sofreram oscilações diárias (**Gráfico 1**), sem necessidade de fototerapia; o RN manteve-se reativo, com bom estado geral, exame objetivo sem

alterações, boa tolerância alimentar (LM+LA), boa evolução ponderal, dejeções e micções mantidas (sem alterações como acolia ou bilirrubinúria).

Teve alta após 10 dias de internamento na UCIN, com 18 dias de vida, peso de 4050g, comprimento de 52cm, perímetro cefálico de 36,5cm, BTS de 7,62 mg/dL, com resolução completa da icterícia ao EO e indicação para seguimento em consultas de genética, hepatologia e neonatologia no HSM.

Durante o seguimento nas consultas manteve-se anictérico desde a alta, com bom estado geral, sem estigmas de DHC e com boa evolução estatuto-ponderal. Os valores de bilirrubina continuaram a diminuir, normalizando aos 5 meses.

DISCUSSÃO

DIAGNÓSTICO

Ao EO, aumentos ligeiros dos níveis de bilirrubina são detectados mais facilmente pela observação das escleróticas, visto que têm uma afinidade particular para a bilirrubina devido ao seu elevado conteúdo em elastina.^[1, 3, 4] Como a inspecção não é um método fiável para determinar os níveis concretos de bilirrubina, os RN ictéricos devem ser submetidos ao doseamento da BT e estes valores devem ser interpretados de acordo com idade do RN em horas (**Gráficos 2 e 3**).^[14, 22]

No caso clínico, devido à medição de BTtc de 14,1mg/dL às 29 horas de vida (nível de BT acima da curva de risco – **Gráfico 3**) e de acordo com os critérios do **Gráfico 2**, iniciou-se fototerapia.

O valor máximo de bilirrubina ocorreu ao 5º dia (BTS 20,47mg/dL), coincidindo com o pico de hiperbilirrubinémia observado entre o 3º-5º dias em RN de termo saudáveis, mas normalmente com valores de $BT \leq 15 \text{ mg/dL}$.^[2]

O RN, amamentado exclusivamente por LM, sofreu uma perda ponderal de 7,6% até ao 5º dia de vida, o que poderia agravar a icterícia. Sendo a icterícia do LM autolimitada e benigna, deve-se manter a amamentação nestes RN, aumentando a frequência das mamadas (8-12vezes/dia) e monitorizando as fezes, urina e peso dos RN.^[5, 10, 13–15] Na tentativa de diminuir o valor de bilirrubina e aumentar o peso iniciou-se suplementação com LA, tendo o RN aumentado de peso, mas sem efeito na hiperbilirrubinémia. A fototerapia também pode levar a desidratação e contribuir para a perda de peso.

Entre a primeira e a segunda semana há habitualmente resolução da hiperbilirrubinémia, correspondendo à icterícia fisiológica.^[2] A icterícia prolongada em RN termo (duração >8-10 dias) e que se mantem apesar da fototerapia, pode ser sinal de alerta para uma causa patológica.^[2, 3]

A Academia Americana de Pediatria recomenda correlacionar os valores de BT com os factores de risco (**Tabela 1**), para uma investigação mais direccionada.^[22] O RN apresentava para o desenvolvimento de hiperbilirrubinémia grave os seguintes factores de risco maior e menor: cefalohematoma; nível de BT acima da curva de risco – **Gráfico 3**; irmã que necessitou de fototerapia; irmã com icterícia neonatal; idade materna ≥ 25 anos; sexo masculino.^[2]

A ausência de parâmetros inflamatórios positivos e de sinais de alarme (prostração, irritabilidade, intolerância alimentar) permitiram à partida excluir infecção.

Os grupos e factores Rh da mãe e do RN (0Rh⁺ e 0Rh⁻, respectivamente) com o teste de Coombs directo negativo possibilitaram afastar a hipótese diagnóstica de doença hemolítica perinatal.^[19]

Por ausência de clínica compatível com hiperbilirrubinémia conjugada (fezes acólicas, colúria ou bilirrubinúria) e devido aos valores de bilirrubina directa normais, rejeitou-se a hipótese de se tratar de uma icterícia colestática. Nos exames complementares efectuados à mãe (sífilis, VIH e VHB) e ao RN (ecografia abdominal e pesquisa de CMV) não se detectaram alterações.

No hemograma, os valores de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito eram concordantes com a policitemia fisiológica do período neonatal. A morfologia eritrocitária e o número de reticulócitos eram normais, excluindo doença hemolítica hereditária.

O EMB, efectuado seguidamente, confirmou a elevação da BNC, sugestiva de alteração hepática na conjugação da bilirrubina. Porém, o valor elevado de ácidos biliares totais séricos indicou a existência de colestase, que não sabemos como explicar. Repetiu-se, por isso, o EMB que revelou um decréscimo dos valores dos ácidos biliares. Sem outras manifestações clínicas ou sinais de alarme (hepatoesplenomegália, manifestações hemorrágicas), poderia colocar-se a hipótese desta colestase ter um carácter transitório ou constituir uma oportunidade de diagnóstico precoce de erros inatos do metabolismo.^[21] Contudo, o rastreio neonatal alargado foi normal. O que permitiu excluir também o hipotiroidismo congénito.

Outro distúrbio metabólico a considerar num RN com icterícia prolongada por HBNC é a galactosémia (deficiência da enzima galactose 1-fosfato uridil transferase).^[3] Habitualmente esta manifesta-se no final da primeira semana de vida com vómitos, hepatomegalia e sinais neurológicos, desenvolvendo-se septicemia devido a uma infecção do trato urinário por *E.coli* em 30-40% dos RN.^[3] As cataratas podem também aparecer na primeira semana.^[3] O curso clínico é dominado pela lesão hepática progressiva.^[3] Todavia, o RN recuperou o peso com a suplementação de LA e não apresentava parâmetros inflamatórios positivos, vómitos ou outras alterações e sinais de alarme ao EO, não constituindo, portanto, uma hipótese diagnóstica plausível.

Tendo em consideração o quadro clínico de icterícia neonatal prolongada por HBNC (com uma flutuação marcada dos valores ao longo do tempo - **Gráfico 1**) em RN saudável, juntamente com o resultado sugestivo de alteração hepática na conjugação da bilirrubina obtido pelo EMB, decidiu-se efectuar o estudo genético do gene UGT1A1 para confirmação. Identificou-se heterozigotia para o polimorfismo c.-3275T>G e para a duplicação dinucleotídica (TA) na região promotora do gene UGT1A1 associada à SG (**Figura 3**).

SÍNDROME DE GILBERT

Primeiramente descrita por Augustin Gilbert e Pierre Lereboullet em 1901, a SG foi apenas caracterizada na literatura alemã em 1920 por Meulengracht com o termo *icterus interminus juvenilis*.^[6, 23] Esta síndrome é geralmente diagnosticada na puberdade ou idade adulta, na sequência de exames de rotina, por valores de BTS aumentados, ou pelo aparecimento de icterícia no contexto de jejum, *stress*, fadiga, doença intercorrente, baixo aporte calórico, secundária às alterações hormonais típicas da adolescência (as hormonas esteroides podem suprimir a *clearance* hepática de bilirrubina) ou ainda pelo consumo de álcool.^[6, 11, 16, 23] Alguns sintomas inespecíficos podem também ocorrer, tais como dor abdominal, enfartamento precoce, cansaço ou intolerância às gorduras.^[6-8]

A SG é a síndrome de hiperbilirrubinémia hereditária mais comum, sendo reportada em cerca de 3-13% da população.^[3, 5, 7, 9, 24] É mais frequente no sexo masculino.^[1]

Os doentes com SG têm uma HBNC ligeira a moderada, com histologia hepática e restantes testes hepáticos normais e sem sinais de hemólise (contagem eritrocitária normal, sem reticulocitose, níveis de haptoglobina e LDH normais, e teste de Coombs negativo).^[6, 8, 23] Nestes doentes os níveis plasmáticos de bilirrubina variam entre 1-4 mg/dL, podendo flutuar substancialmente.^[1, 7, 23]

A SG resulta da diminuição da conjugação da bilirrubina (para $\approx 1/3$ do normal) devido à redução da actividade da enzima UGT1A1.^[1, 6-8, 11, 25]

A base molecular da SG em caucasianos parece estar associada ao polimorfismo mais frequente do gene UGT1A1, que consiste na inserção de dois pares de bases extra (timina-adenina, TA) na sequência TATA do promotor do gene UGT1A1, resultando na variante alélica (TA)₇ (em vez de (TA)₆ – **Figura 2**), designada por UGT1A1*28.^[6, 8, 9, 16, 23] Uma região promotora mais longa resulta na redução da expressão genética e, conseqüentemente, na diminuição da produção enzimática UGT1A1.^[6, 9, 11, 16]

Os polimorfismos são herdados de uma forma mendeliana e são fonte de uma grande diversidade interindividual.^[26] Estudos do gene UGT1A1 na SG identificaram vários padrões de hereditariedade e uma ampla variedade de bases genéticas entre diferentes grupos étnicos.^[1, 5, 7, 18, 23] Actualmente admite-se que a SG ocorra por transmissão autossómica recessiva.^[3, 5, 7] Apesar da maior parte dos indivíduos

caucasianos com SG serem homozigóticos para a repetição de (TA)₇ na região promotora, existem indivíduos sem a doença que também são homozigóticos para esta variante.^[1, 8, 9, 25] Desta forma, o polimorfismo (TA)₇ sozinho revela-se insuficiente para a expressão clínica da SG.^[1, 7, 9, 23, 25] Adicionalmente, existem indivíduos heterozigóticos (TA)₇/(TA)₆ (**Figura 3**) que apresentam valores de bilirrubina mais elevados do que seria expectável.^[3, 16, 23] Tal pode significar que poderá existir uma mutação/polimorfismo adicional noutra região do promotor do gene UGT1A1, como por exemplo, o polimorfismo c.-3275T>G, identificado no módulo de aumento de resposta ao fenobarbital – *phenobarbital responsive enhancer module* (PBREM); ou mesmo na região codificadora do exão A1 do gene UGT1A1.^[7-9, 24]

O polimorfismo c.-3275T>G pode reduzir a expressão genética de UGT1A1 para 60% do normal.^[18, 24] O seu efeito, na presença simultânea de (TA)₇, parece conseguir reduzir a actividade enzimática da UGT1A1 para 30% do normal em doentes homozigóticos para as duas variações genéticas, demonstrando a importância da presença combinada de ambas as variantes alélicas para a patogénese da SG.^[9, 24] Contudo, são necessários mais estudos para identificar outras alterações que poderão estar envolvidas na fisiopatologia da síndrome, sobretudo em indivíduos heterozigóticos para estas variações alélicas.^[7, 9, 25]

A diminuição da captação hepática de bilirrubina também parece contribuir para a SG, apesar de ainda não existir uma base molecular para este fenómeno.^[1, 3, 4, 8, 23]

Nos recém-nascidos o polimorfismo UGT1A1*28 parece contribuir para icterícia prolongada por HBNC, particularmente em RN amamentados.^[3, 5, 11, 16, 23, 27] Quando este polimorfismo surge simultaneamente com outras doenças, nomeadamente, incompatibilidade AB0, deficiência de G6PD, β -talassemia, ou esferocitose, pode ocorrer hiperbilirrubinémia grave e *kernicterus*.^[3, 4, 6, 11, 16, 23, 28]

A síndrome de Crigler-Najjar (CN) faz diagnóstico diferencial com a SG.^[1, 5, 7] Ambos os tipos da CN (I e II) são transmitidos de forma autossómica recessiva e resultam de mutações na região codificadora do complexo genético UGT1.^[5, 8, 23] Uma mutação num dos primeiros exões afecta apenas uma isoforma da enzima. Pelo contrário, uma mutação nos exões 2-5 afecta todas as isoformas do complexo genético UGT1.^[1, 5, 23] No tipo I, a maioria das mutações são encontradas nos 4 exões comuns, resultando numa perda total de actividade enzimática para a conjugação, que se manifesta por uma icterícia grave não hemolítica (BT 20-50mg/dL) e que pode conduzir a *kernicterus* e morte nos primeiros anos de vida.^[5, 8, 23] O único tratamento eficaz é o transplante hepático, sendo a fototerapia e as transfusões de sangue medidas temporárias em contexto de emergência.^[5, 23] Nestes doentes a terapia génica poderá vir a ser uma opção terapêutica.^[5] Na CN tipo II existe uma diminuição marcada de actividade enzimática (<10% funcional) devido a mutações no exão A1.^[1, 5, 8, 23] Terapêuticas com indutores enzimáticos (fenobarbital) são eficazes para tratar a HBNC moderada (BT 8-25mg/dL) típica destes doentes.^[5, 12, 23]

Estes modelos clássicos de apresentação, baseados no grau de gravidade da hiperbilirrubinemia, distinguem a SG de CN. Contudo, fenótipos intermédios têm sido encontrados (**Figura 4**).^[5-8, 12] Devido à elevada prevalência da variante alélica (TA)₇ na população (≈40% na população ocidental em pelo menos um dos alelos), alguns doentes podem apresentar um dos alelos com as mutações que causam a CN (I e II) e o outro alelo com o polimorfismo genético associado à SG na região promotora.^[3, 5] Deste modo, existem indivíduos heterozigóticos compostos que apresentam níveis de bilirrubina intermédios.^[5, 6] Alguns doentes com CN tipo II são também homozigóticos para (TA)₇ na região promotora do gene, assim como alguns doentes com SG são heterozigóticos para as mutações da região codificadora.^[12] A interacção entre uma região promotora mais longa e as mutações da região codificadora proporcionam uma grande amplitude de variedades fenotípicas nestes doentes e explicam a possibilidade de ambas as síndromes constituírem uma única doença, sendo a SG e a CN tipo I os extremos de um único distúrbio de conjugação da bilirrubina (**Figura 4**).^[5, 8] Também explicam a eventualidade de ambas estarem presentes numa mesma família.^[12]

Os testes genéticos moleculares podem actualmente ser usados para esclarecer o diagnóstico definitivo.^[6-8, 11, 23]

TRATAMENTO

A fototerapia é um tratamento eficaz e seguro para a hiperbilirrubinemia neonatal, com efeitos adversos mínimos.^[4, 19] Está recomendada nos RN com ≥ 35 semanas com valores de BT compatíveis com os critérios do **Gráfico 2**.^[10, 22]

A exposição da pele do RN à luz em determinado comprimento de onda, fornecida através de uma lâmpada, cobertor, ou outro dispositivo semelhante, converte a bilirrubina em fotoisómeros solúveis que são excretados directamente na bÍlis.^[2, 14, 15] A radiância que determina a eficácia, medida em $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, depende do tipo de luz, da distância entre a luz e o RN e da área de pele exposta.^[14, 19] A dose de fototerapia convencional é de $6-12\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ e a da fototerapia intensiva é $\geq 30\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.^[4]

Para reduzir potenciais complicações, o RN foi protegido com viseiras oculares opacas e monitorizou-se a dose e o tempo de exposição, assim como a temperatura, o peso e a diurese do RN.^[4, 10]

A fototerapia foi suspensa sempre que a BT se encontrava abaixo da linha de risco (**Gráficos 2 e 3**).

Não foi necessário proceder a outro tipo de tratamentos, como, por exemplo, a exsanguíneo-transfusão, por ausência de critérios (**Gráfico 2**).

A SG não necessita de tratamento e monitorização médicos a longo prazo.^[6, 7]

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

A hiperbilirrubinemia neonatal é factor de risco para a diminuição da acuidade auditiva neurossensorial.^[16] A percentagem de RN com esta complicação é maior naqueles que desenvolveram hiperbilirrubinemia neonatal comparativamente aos restantes.^[29] Desta forma, deve ser realizada uma avaliação seriada da audição e desenvolvimento.^[2] O RN do presente caso clínico repetiu rastreio auditivo por potenciais evocados e passou bilateralmente.

A variante alélica (TA)7 parece estar associada à icterícia com estenose hipertrófica do piloro, como manifestação precoce da SG, tanto em crianças homozigóticas como em heterozigóticas.^[4, 20, 23]

O polimorfismo genético (TA)7 correlaciona-se com um risco aumentado de desenvolvimento de coledocolitíase, uma vez que a composição da biliar é crítica para a prevenção da formação de cálculos.^[6-8] Este risco aumenta quando existe outra doença em simultâneo, nomeadamente fibrose quística, doença falciforme, ou esferocitose.^[6-8]

Além da bilirrubina, a enzima UGT1A1 tem outros substratos endógenos e exógenos, desde os estrogénios endógenos aos fármacos.^[7] A redução da actividade enzimática leva à diminuição da metabolização de estrogénios e mutagénicos cancerígenos, como o benzo(α)pireno, que poderão potenciar o aparecimento de neoplasias (cancros de mama e colo-rectal).^[6-8] A diminuição da enzima UGT1A1 parece promover o aparecimento de efeitos adversos e toxicidade de alguns fármacos (irinotecan, atazanavir e indinavir).^[6-8]

Por outro lado, as propriedades antioxidantes da bilirrubina revelam efeitos benéficos para a saúde, que parecem contribuir para a redução do desenvolvimento de aterosclerose, o que poderá explicar a baixa prevalência de doença cardíaca isquémica e o menor risco de doenças cardiovasculares nos indivíduos homozigóticos UGT1A1*28.^[6-8, 16] Nos doentes diabéticos com SG também se tem encontrado uma redução dos marcadores de *stress* oxidativo e de inflamação.^[6, 7]

Existe actualmente evidência que demonstra que a SG está associada a um menor risco de cancro do endométrio e a um melhor prognóstico em linfoma de Hodgkin.^[6-8]

Devido à elevada prevalência dos polimorfismos UGT1A1, especialmente da variante alélica UGT1A1*28, existem autores que apoiam a teoria da SG não constituir uma doença, mas antes um resultado benéfico da seleção natural, providenciando aos RN níveis elevados de bilirrubina (inferiores aos níveis neurotóxicos) com potencial antioxidativo num período de carência de outros antioxidantes endógenos (vitamina E) e em que outros mecanismos de defesa ainda estão em desenvolvimento.^[8, 16]

A SG pode ser descrita como uma variante do normal que não cursa com inflamação hepática crónica, alterações histológicas ou fibrose progressiva, não estando associada a morbilidade hepática ou a uma limitação da qualidade de vida.^[8] Desta forma, os riscos aumentam com a realização de procedimentos diagnósticos invasivos, como biópsias e colangiografias endoscópicas, que são desnecessários e devem ser evitados na presença de uma hiperbilirrubinémia flutuante não hemolítica.^[7, 8] Este conceito reforça a importância do diagnóstico genético atempado.^[7]

A SG é uma doença com excelente prognóstico e esperança média de vida semelhante ao da restante população.^[8] Os pais devem ser orientados através de transmissão de informação oral e escrita sobre o diagnóstico, no sentido de se sentirem preparados para controlar a doença no futuro, em momentos de jejum prolongado ou fadiga extrema, por exemplo, explicando que se tratam de episódios transitórios, com resolução completa e que não representam, deste modo, um motivo de preocupação.

CONCLUSÃO

O genótipo da SG deve ser considerado em casos de icterícia neonatal prolongada por HBNC.

A SG integra o grupo de doenças genéticas no qual está incluída a variante fatal da CN, pelo que o seu diagnóstico genético precoce evita a insegurança e preocupação inerentes aos profissionais de saúde e aos familiares dos RN, perante uma patologia benigna e de evolução favorável.

Apesar da SG ser uma das doenças metabólicas congénitas mais frequentes, existem poucos casos descritos na literatura com diagnóstico neonatal, por sequenciação genética. Espera-se que os testes genéticos possam vir a integrar o plano de rastreios neonatais, pela sua utilidade em estabelecer um diagnóstico preciso.

Este trabalho dá a conhecer um pouco mais sobre esta síndrome hereditária para que se possa chegar de uma forma mais célere ao diagnóstico final.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, a Dr.^a Margarida Abrantes, pela disponibilidade, compreensão e amizade que demonstrou desde sempre e pelo seu inestimável contributo para este trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Kasper DL, Hauser SH, Jameson JL, *et al.* Disorders of the Gastrointestinal System. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. McGraw-Hill Education Ed, USA; 2015; 1999:2004.
2. Correia M, Levy A, Camilo C, *et al.* Icterícia no recém-nascido com IG \geq 35 semanas. In: Protocolos de urgência em pediatria. 3^a edição. ACSM Editora, HSM, CHLN, Lisboa; 2011; 236:39.
3. Rennie JM, Robertson NRC. Gastroenterology. In: Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology. 5th edition. Churchill Livingstone Elsevier Ed, London, UK; 2012; 672:732.
4. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Neonatal Jaundice and Liver Diseases. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. 9th edition. Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri; 2011; 1619:68.
5. Memon, N., Weinberger, B.I., Hegyi, T., *et al.* (2016) Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatric research*, 378:86.
6. Fretzayas, A., Moustaki, M., Liapi, O., *et al.* (2012) Eponym: Gilbert syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 11:5.
7. Gil, J., Sasiadek, M.M. (2012) Gilbert syndrome: the UGT1A1*28 promoter polymorphism as a biomarker of multifactorial diseases and drug metabolism. *Biomarkers in medicine*, 223:30.
8. Strassburg, C.P. (2010) Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 555:71.
9. Matsui, K., Maruo, Y., Sato, H., *et al.* (2010) Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome. *BMC Gastroenterology*, 10:57.
10. Lauer, B.J., Spector, N.D. (2011) Hyperbilirubinemia in the Newborn. *Pediatrics in Review*, 341:9.
11. Laforgia, N., Faienza, M.F., Rinaldi, A., *et al.* (2002) Neonatal hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Journal of Perinatal Medicine*, 166:9.
12. Ismail, A.Q.T., Gandhi, A. El-Shimy, N. (2011) Intractable neonatal jaundice due to hereditary spherocytosis and Gilbert's syndrome. *BMJ Case Reports*.
13. Schwartz, H.P., Haberman, B.E., Ruddy, R.M. (2011) Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatric emergency care*, 884:9.
14. Muchowski, K.E. (2014) Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *American Family Physician*, 873:8.
15. Wells, C., Ahmed, A., Musser, A. (2013) Strategies for neonatal hyperbilirubinemia: A literature review. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 377:82.
16. Žaja, O., Tiljak, M.K., Štefanović, M., *et al.* (2014) Correlation of UGT1A1 TATA-box polymorphism and jaundice in breastfed newborns-early presentation of Gilbert's syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 844:50.

17. Watchko, J.F., Lin, Z., Clark, R.H., *et al.* (2009) Complex Multifactorial Nature of Significant Hyperbilirubinemia in Neonates. *Pediatrics*, 868:77.
18. Tiwari, P.K., Bhutada, A., Agarwal, R., *et al.* (2014) UGT1A1 gene variants and clinical risk factors modulate hyperbilirubinemia risk in newborns. *Journal of Perinatology*, 120:4.
19. Ullah, S., Rahman, K., Hedayati, M. (2016) Hyperbilirubinemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: A narrative review article. *Iranian Journal of Public Health*, 45:558–568.
20. Trioche, P., Chalas, J., Francoual, J., *et al.* (1999) Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome, 81:301–303.
21. Pissarra, S., Gouvea, C., Valente, S., *et al.* (2013) Colestase Neonatal na UCIN: abordagem diagnóstica e terapêutica. *Secção de Neonatologia, SPP*, 3:10.
22. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004) Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, 297:316.
23. Bartlett, M.G., Gourley, G.R. (2011) Assessment of UGT Polymorphisms and Neonatal Jaundice. *Seminars in Perinatology*, 127:33.
24. Maruo, Y., D'Addario, C., Mori, A., *et al.* (2004) Two linked polymorphic mutations (A(TA)7TAA and T-3279G) of UGT1A1 as the principal cause of Gilbert syndrome. *Human Genetics*, 525:6.
25. D'Angelo, R., Rinaldi, C., Donato, L., *et al.* (2015) The combination of new missense mutation with [A(TA)7TAA] dinucleotide repeat in UGT1A1 gene promoter causes Gilbert's syndrome. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 202:5.
26. Regateiro FJ. Contributo dos polimorfismos de DNA. In: Manual de Genética Médica. 2ª reimpressão. Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra; 2007; 41:9.
27. Yu, Z., Zhu, K., Wang, L., *et al.* (2015) Association of Neonatal Hyperbilirubinemia with UGT1A1 Gene Polymorphisms: A Meta-Analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 3104:14.
28. Travan, L., Lega, S., Crovella, S., *et al.* (2014) Severe neonatal hyperbilirubinemia and UGT1A1 promoter polymorphism. *Journal of Pediatrics*, 42:5.
29. Corujo-Santana, C., Falcon-Gonzalez, J.C., Borkoski-Barreiro, S.A., *et al.* (2015) The relationship between neonatal hyperbilirubinemia and sensorineural hearing loss. *Acta otorrinolaringologica espanola*, 326:31.
30. Mutlu, M., Çayır, Y., Aslan, Y. (2014) Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World Journal of Pediatrics*, 164:7.

ANEXOS

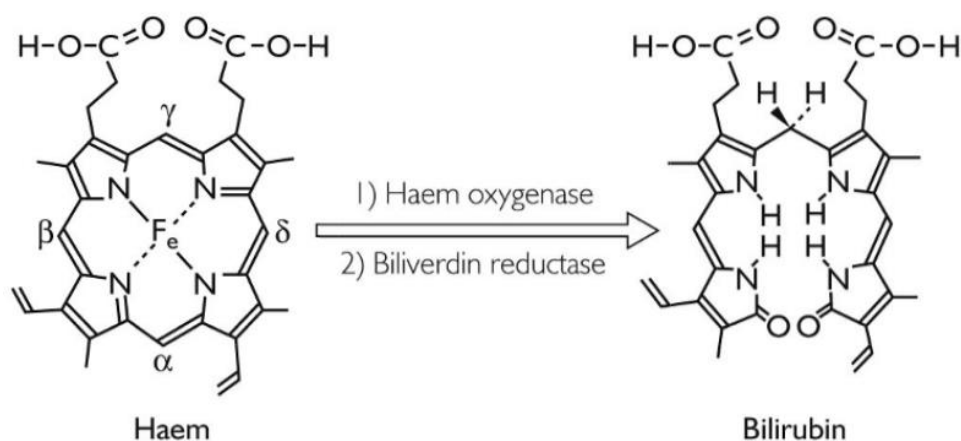


Figura 1 – Produção de bilirrubina através da degradação do grupo heme^[3]

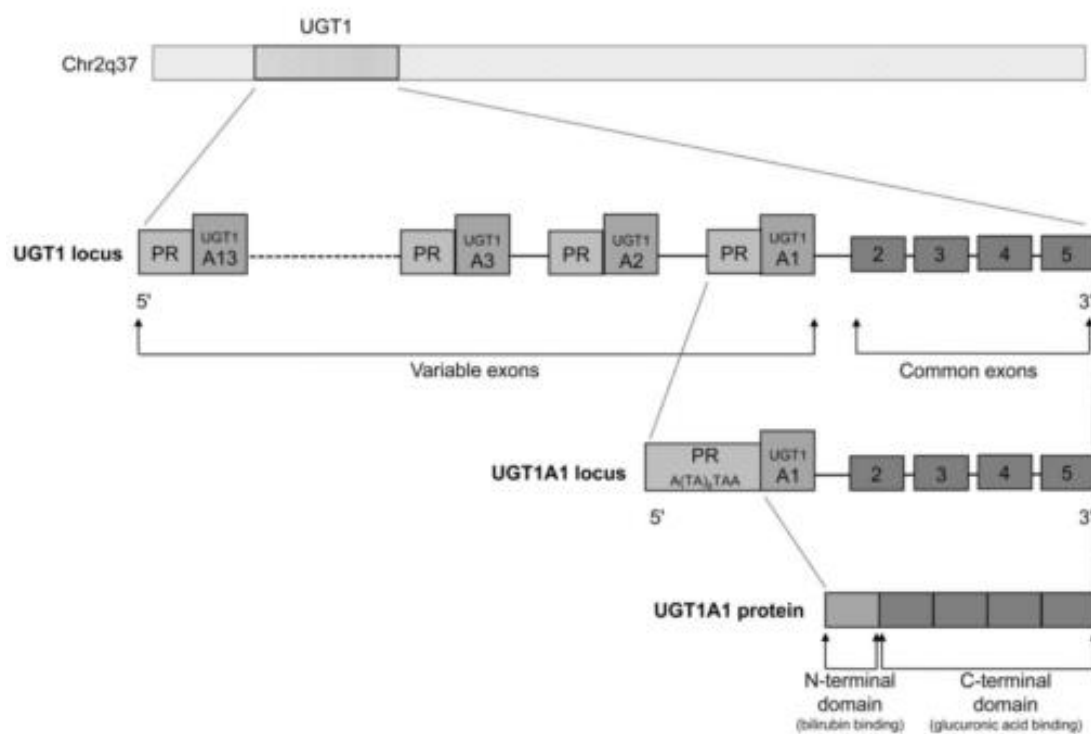


Figura 2 – Estrutura do complexo genético humano UGT1^[5]

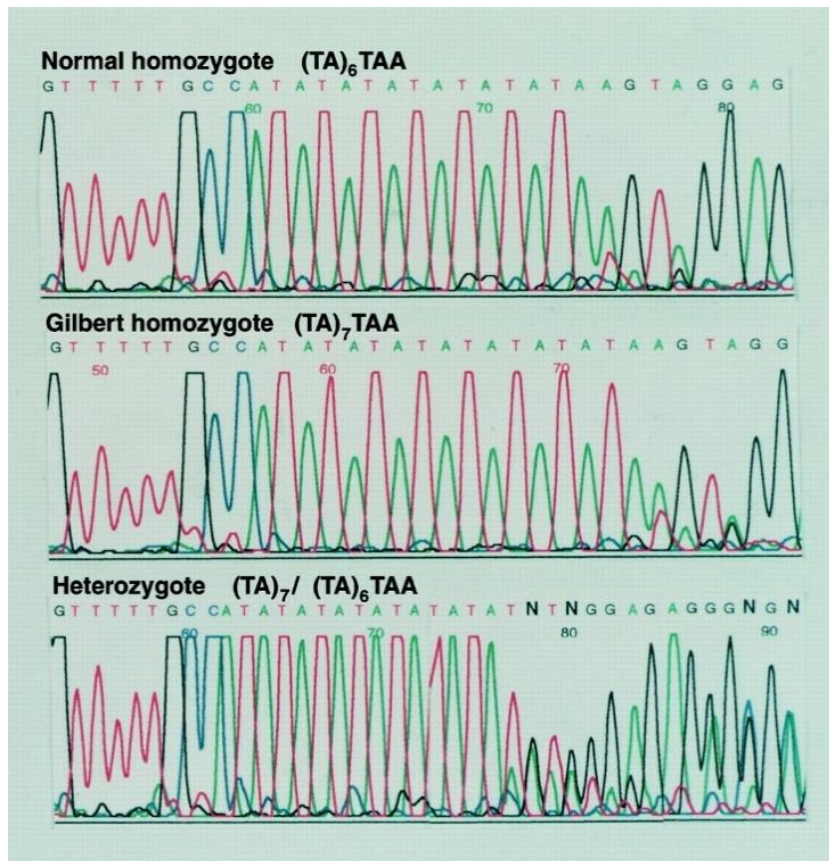


Figura 3 – Sequência nucleotídica da região promotora do gene UGT1A1^[20]

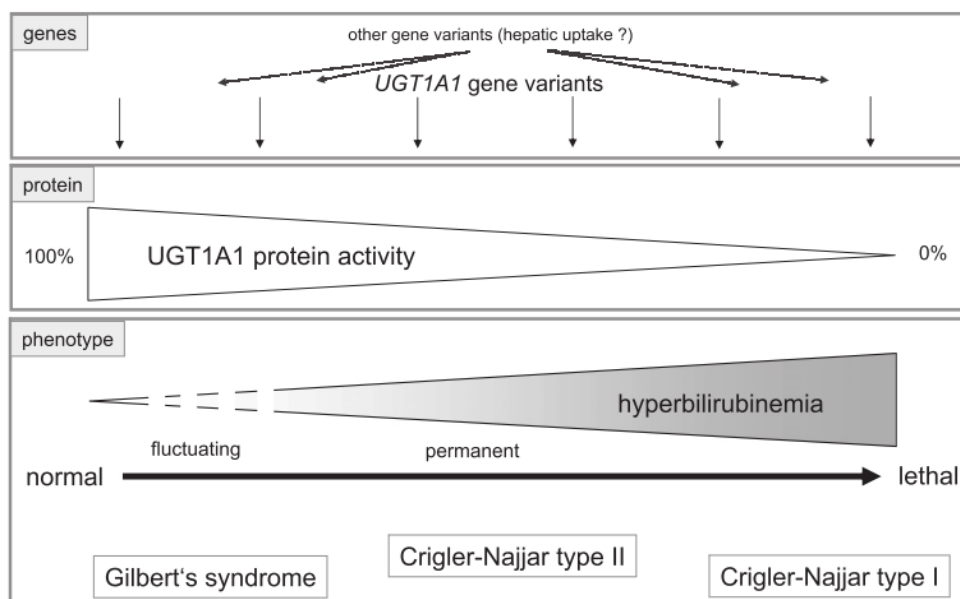


Figura 4 – Sumário gráfico das síndromes hereditárias de HBNC^[8]

Gráfico 1 – Evolução dos valores de BT do RN

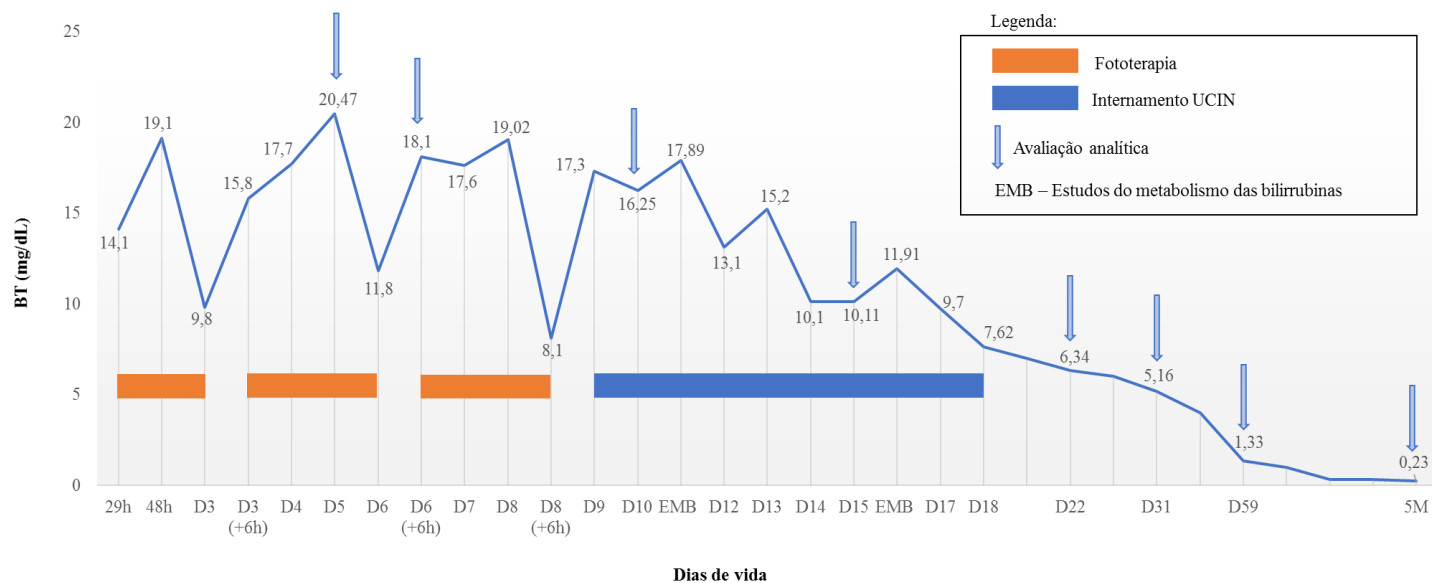
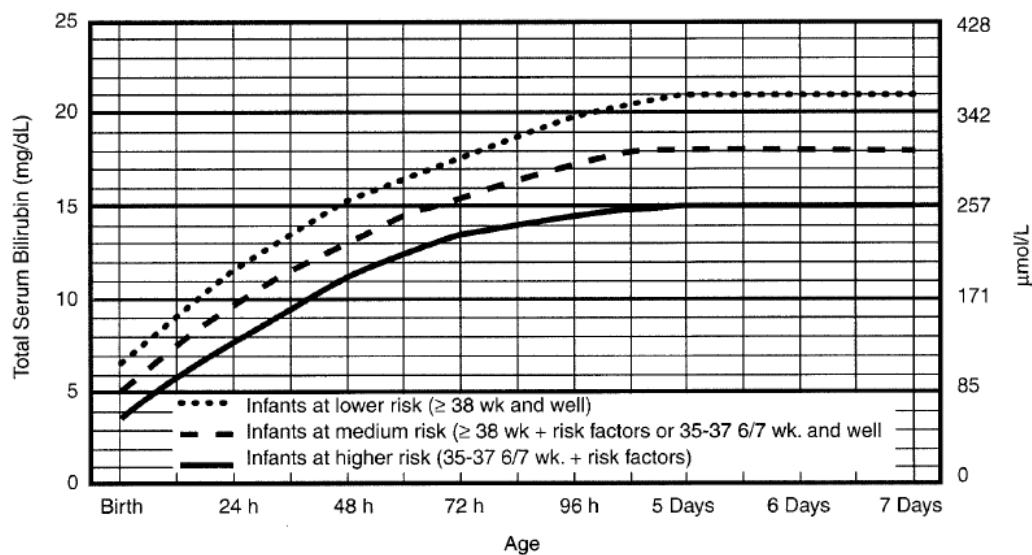


Gráfico 2 – Critérios para fototerapia (IG \geq 35 semanas)^[2, 22]



- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin $< 3.0\text{g/dL}$ (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50mmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

Gráfico 3 – Normograma para definição do risco em RN (com IG ≥ 36 semanas com peso ao nascer ≥ 2000 g, baseado nos valores de BTS por hora. A zona correspondente ao nível de BTS prediz a probabilidade do valor subsequente de BT exceder o P95 - zona de alto risco)^[2, 22]

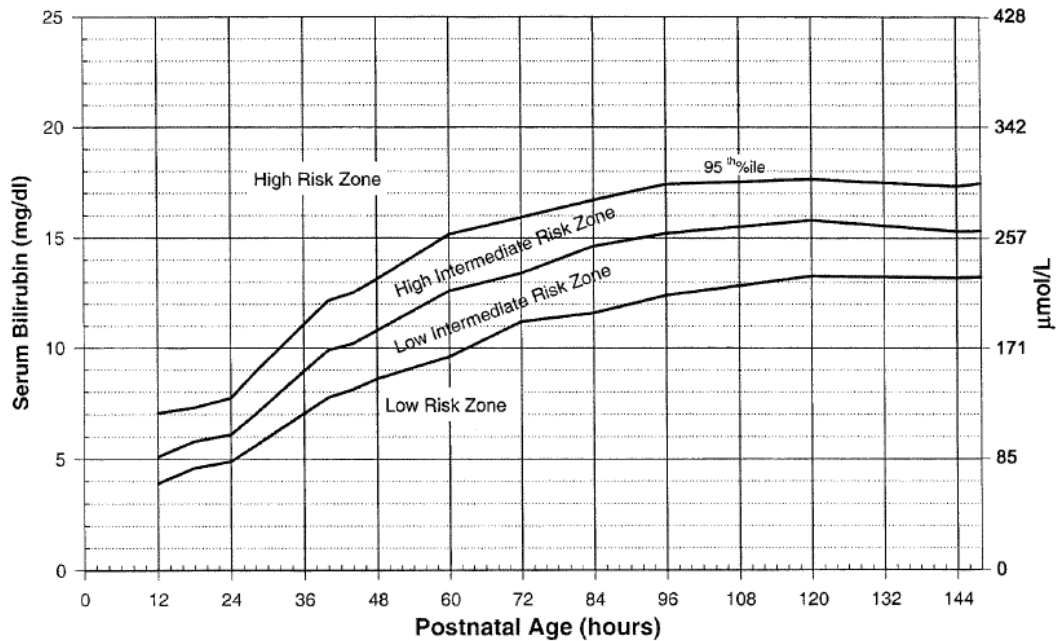


Tabela 1 – Factores de risco de hiperbilirrubinémia grave^[2]

Major
<ul style="list-style-type: none"> • Icterícia nas 1^{as} 24 h de vida; IG 35-36 S; asiáticos; cefalohematoma ou equimose extensa; • Nível de BT na zona de alto risco $>p95$ • Doença hemolítica isoimune AB0 ou Rh, outra doença hemolítica, \uparrow EtCOc*; • Predisposição genética (p.ex^o. D.Gilbert); irmãos que necessitaram de fototerapia; • Aleitamento materno exclusivo, má adaptação e perda ponderal excessiva ($>7\%$).
Minor
<ul style="list-style-type: none"> • Nível de BT na zona de alto/médio risco $\leq p95$ • Icterícia abaixo do umbigo (ou avaliação clínica duvidosa) e: irmãos com icterícia neonatal; RN macrossômicos de mãe diabética; policitemia, cefalohematoma ou equimose extensa; dificuldades alimentares, perda ponderal excessiva ($\geq 7\%$); idade materna ≥ 25 A; IG 37-38 S; sexo masculino. <p>*EtCOc - "end-tidal carbon monoxide, corrected for ambient carbon monoxide": teste clínico que mede directamente a taxa de catabolismo do heme e a taxa de produção da bilirrubina, confirmando a presença ou ausência de hemólise.</p>